

DIE WIRKUNG SYMPATHISCHER NERVENREIZUNG UND VON PHARMAKA
AUF DAS MESENTERIALGEFÄSSPRÄPARAT DER RATTE

von

ABOLGHASSEM HECHMAT-DEHKORDIE

1966

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

(Direktor: Prof.Dr. G.Kuschinsky)

DIE WIRKUNG SYMPATHISCHER NERVENREIZUNG UND VON PHARMAKA
AUF DAS MESENTERIALGEFÄSSPRÄPARAT DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ABOLGHASSEM HECHMAT-DEHKORDIE

aus Schahrekord/Iran

MAINZ 1966

Dekan:

Professor Dr. J. Borneff

Referent:

Professor Dr. E. Muscholl

Korreferent:

Professor Dr. G. Kuschinsky

Tag der mündl. Prüfung:

9. Dezember 1966



Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

EINLEITUNG

Das isolierte Mesenterialgefäßpräparat der Ratte wurde von MCGREGOR (1965) beschrieben. Durch elektrische Reizung der entlang der Arteria mesenterica cranialis verlaufenden sympathischen Fasern wird im Versorgungsbereich der Arterie eine Gefäßkontraktion ausgelöst. Da das Präparat mit konstantem Volumen pro Zeiteinheit durchströmt wird, steigt der Perfusionsdruck bei Erhöhung des arteriellen Widerstandes an. Die Reizung ist an diesem Präparat rein postganglionär, da der Reizerfolg durch Ganglienblocker wie Pentolinium und Hexamethonium nicht herabgesetzt wird. Die Befunde, daß Phenoxybenzamin als Sympatholyticum den Reizerfolg hemmt, Atropin ihn nicht hemmt und Physostigmin ihn nicht verstärkt, sprechen ferner für eine rein sympathische Innervation ohne Beimengung parasymphathischer Fasern. In Übereinstimmung damit verhinderten die postganglionären sympathischen Hemmstoffe Bretylium und Guanethidin die Wirkung der Nervenreizung. Noradrenalin verursachte durch Vasokonstriktion ebenfalls eine Steigerung des Perfusionsdruckes.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung einiger Substanzen auf den sympathischen Reizerfolg zu prüfen. Ferner sollte der vasokonstriktorische Effekt von Derivaten des Dihydroxyephedrins im Vergleich zu den Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin untersucht werden.

METHODIK

1. Präparation

Die Versuche wurden am isolierten Mesenterialgefäßpräparat der Ratte durchgeführt. Die Methode ist von MCGREGOR (1965) angegeben worden. Männliche oder weibliche Ratten von 230 - 310 g Körpergewicht wurden mit Äther narkotisiert und das Abdomen in der Mittellinie geöffnet. Die Arteria mesenterica cranialis wurde von ihrem Ursprung an höchstens 1 cm lang freipräpariert und die Aorta proximal und distal vom Abgang der Arterie unterbunden. Die Tiere wurden entweder nach intravenöser Injektion von 0,3 ml Heparinlösung (10 mg/ml) aus der Arteria carotis oder ohne Heparinisierung durch Eröffnung des Thorax aus den großen Gefäßen entblutet. In den meisten Versuchen wurde die zweite Methode angewandt, da sie zeitsparend war und deswegen die sympathischen Fasern leichter funktionsfähig blieben. Eine fein ausgezogene Kanüle aus Polyvinylchlorid mit einem Ansatz aus Gummischlauch wurde luftblasenfrei mit Tyrodelösung gefüllt, welcher 0,1 ml Heparinlösung zugesetzt war. Die Kanüle wurde in die Arteria mesenterica, die schon mit einem Faden umschlungen war, eingeführt und festgebunden. Das Versorgungsgebiet der Arterie wurde zunächst mit Tyrodelösung durchspült, die mit Carbogen (95% O₂ + 5% CO₂) gesättigt war. Dann wurde das Mesentericum vorsichtig und möglichst nahe am Ansatz von den Darmschlingen abgetrennt.

2. Perfusionsapparatur

Das isolierte Präparat wurde in einen kleinen, 5 x 3 cm und 1 cm tiefen Plexiglasbehälter gebracht und an die Perfusionspumpe angeschlossen. Der Behälter befand sich oberhalb des Flüssigkeitsspiegels in einem zugedeckten Glasgefäß, das zur Hälfte mit Wasser gefüllt war. Ein Thermostat hielt die Wassertemperatur auf 41°C konstant. Die Temperatur des perfundierten Präparates betrug 36°C. Die Tyrodelösung wurde in einer Flasche mit Carbogen gesättigt und mit Hilfe einer Fingerpumpe durch eine Glasspirale zum Präparat geleitet. Die Spirale befand sich in dem Wasserbad. Im Nebenschluß unmittelbar vor der Arterienkanüle war ein einschenkliges Quecksilbermanometer angeschlossen. Die Bewegungen des Schwimmers wurden auf der Rußtrommel registriert. Druckänderungen, die durch Kontraktion der Gefäße des Präparates entstanden, übertrugen sich somit auf das Manometer.

Die Pumpe infundierte volumenkonstant mit einer Geschwindigkeit von

1,5 ml/min. Die aus dem Präparat ausgetretene Flüssigkeit sammelte sich im Behälter und tropfte von da aus in das große Bad.

3. Elektrische Reizung

Zur Reizung der postganglionären sympathischen Fasern, die entlang der Arteria mesenterica verlaufen, wurde die Arterie auf eine bipolare Platinelektrode gelegt. Gereizt wurde mit Rechteckimpulsen von 2 msec. Dauer und verschiedenen Frequenzen (s. Ergebnisse). Der Stromfluß wurde durch den Spannungsabfall an einem in Reihe geschalteten Festwiderstand mit Hilfe eines Kathodenstrahl-Oszillographen geprüft. Er betrug 15 mA.

4. Lösungen und Substanzen

Die zur Perfusion verwendete Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: 8,0 g NaCl; 0,2 g KCl; 0,2 g CaCl_2 ; 0,1 g MgCl_2 ; 1,0 g NaHCO_3 ; 0,05 g NaH_2PO_4 ; 1,0 g Glucose; Aqua dest. ad 1000 ml.

Folgende Substanzen wurden verwendet:

(-)-Adrenalin bitartrat (Farbwerke Hoechst, Frankfurt-Höchst).

(-)-Noradrenalin-Base (Farbwerke Hoechst).

(+)-3,4-Dihydroxyephedrin hydrochlorid (Fa. C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim).

(+)-3,4-Dihydroxypseudoephedrin hydrochlorid (Fa. C.H.Boehringer, Sohn).

(-)- α -Methylnoradrenalin hydrochlorid, Corbadrin (1-Corbasil der Farbwerke Hoechst).

Guanethidin hemisulfat (Ciba AG. Wehr i. Baden).

1-n-Cocain hydrochlorid (Fa. Merck, Darmstadt).

Prostaglandin E_1 (von Herrn Dr. Piccinini, Mailand, freundlicherweise zur Verfügung gestellt).

ST 155 (2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid (Versuchspräparat der Fa. C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim).

Die Dosen der sympathomimetischen Amine sind auf die Basen bezogen. Ihre Lösungen wurden durch Zusatz von 1 mg Ascorbinsäure pro 10 ml stabilisiert.

Die Dosen der anderen Substanzen beziehen sich auf die Salze.

ERGEBNISSE

A. DER PERFUSIONSDRUCK AM ANFANG UND ENDE DES VERSUCHES

Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Perfusionsdruck am Anfang und Ende des Versuches war nicht zu beobachten. Die Mittelwerte des Perfusionsdruckes betrugen zu Beginn der Versuche 8,76 und am Ende 8,66 mm Hg. Die größte Druckdifferenz, die unter 21 Versuchen zu messen war, betrug 10 mm Hg, die kleinste 0 mm Hg.

B. SYMPATHISCHE REIZUNG

Die postganglionären sympathischen Fasern des Mesenterialgefäßpräparates wurden mit verschiedenen Frequenzen gereizt. Durch die Gefäßkontraktion stieg der Perfusionsdruck an. Jedes Präparat wurde mit folgenden Reizfrequenzen gereizt: 5; 10; 20; 40 und 80 Hz. Die Reizdauer betrug 15 sec. und der Abstand der Reizeffekte 3 min. Der Anstieg des Perfusionsdruckes entsprach der Zunahme der Reizfrequenz und hatte seinen maximalen Wert bei 40 Hz erreicht, während er bei 80 Hz bereits absank. Zwei Originalversuche sind in Abb.1 a und b dargestellt.

Die rhythmischen Schwankungen der Grundlinie, die einige mm Hg betrugen, sind durch periodische Druckschwankungen der Fingerpumpe bedingt. Sie wurden absichtlich nicht vollständig beseitigt, um die Spitze des Druckschreibers leichter über die Unebenheiten des berußten Papiers gleiten zu lassen. Die Abb.2 zeigt die Beziehungen zwischen Reizfrequenz und Anstieg des Perfusionsdruckes als Mittelwerte aus 24 Versuchen, bei denen sympathische Effekte zu erzielen waren.

Bei wiederholter Reizung mit derselben Reizfrequenz ergab sich, daß die Steigerungen des Perfusionsdruckes zunehmend geringer wurden. Ein Beispiel dafür gibt Abb.1 c wieder. Die Versuche mit sympathischer Reizung wurden durchgeführt, bevor Pharmaka an den Präparaten getestet wurden.

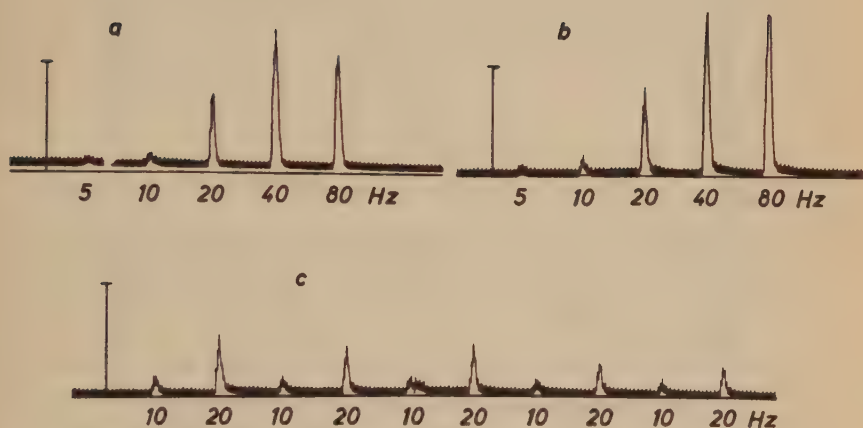


Abb. 1

Wirkung sympathischer Nervenreizung auf den Perfusionsdruck des Mesenterialgefäßpräparates.

Elektrische Reizung mit Rechteckimpulsen von 2 msec Dauer und angegebener Frequenz in Hz. Abstand der Reizeffekte 3 min, Reizdauer 15 sec. Eichmarke auf der Ordinate : Perfusionsdruck = 30 mm Hg.

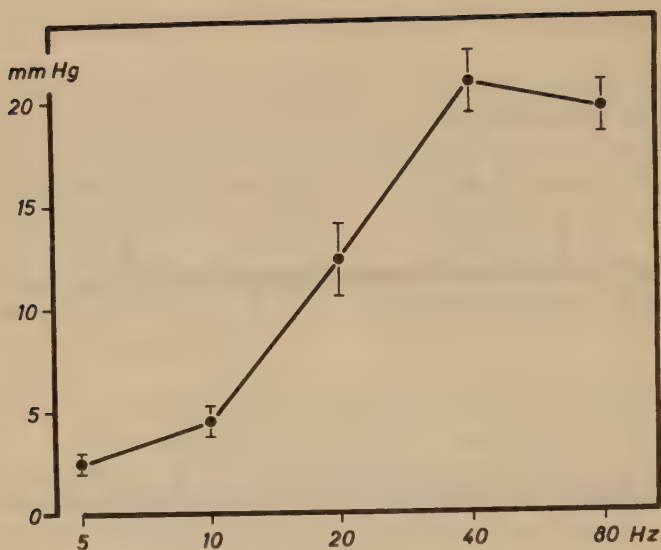


Abb. 2

Wirkung der sympathischen Reizung auf das Mesenterial-
gefäßpräparat.

Mittelwerte $\pm s_{\bar{x}}$ aus 24 Versuchen dargestellt. Abstand der Reizeffekte 3 min. Ordinate : Steigerung des Perfusionsdruckes in mm Hg. Abszisse : Reizfrequenz in Hz in logarithmischer Auftragung. Impulsbreite 2 msec, Reizdauer 15 sec.

C. WIRKUNG VON PHARMAKA AUF DAS MESENTERIALGEFÄSSPRÄPARAT

Um die Wirkung einzelner Substanzen an dem Präparat zu prüfen, wurden mit physiologischer NaCl-Lösung frisch hergestellte Lösungen in den an der Kanüle befestigten Gummischlauch injiziert. Die Volumina betrugen 0,02 - 0,32 ml. Die Injektionszeit war so lang (5 sec.), daß Druckänderungen im System vermieden wurden. In der Regel wurden ansteigende Dosen im Abstand von 2 oder 4 min. injiziert.

1. Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin

Nach Injektion von Adrenalin und Noradrenalin stieg der Perfusionsdruck wegen der gefäßkontrahierenden Wirkung der Amine in Abhängigkeit von der Dosis an. Von Adrenalin und Noradrenalin wurden jeweils 9 verschiedene Dosen (0,02; 0,05; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,2; 6,4 μ g) in die Kanüle injiziert. Da es nicht zweckmäßig erschien, alle Dosen an einem Präparat zu testen, wurden sie in 3 Gruppen aufgeteilt. Dosen von 0,02 - 0,4 μ g wurden an 5 Präparaten, Dosen von 0,4 - 3,2 μ g an 8 und die Dosen von 3,2 und 6,4 μ g an 8 anderen Präparaten geprüft. Ein Beispiel für jede Gruppe gibt Abb.3 wieder.

In diesen Versuchen wurde ein Zeitabstand von 4 min. eingehalten. Die vollständigen Dosis-Wirkungskurven von Adrenalin und Noradrenalin sind in Abb.4 dargestellt. Außerdem wurde jede Dosis von Adrenalin und Noradrenalin auch mit einem Zeitabstand von 2 min. injiziert. Die Ergebnisse unterschieden sich aber nicht von denen, die mit einem Dosisabstand von 4 min. erhalten wurden. Abb.5 gibt einen Teil der Dosis-Wirkungskurven von Noradrenalin von 0,4 bis 6,4 μ g wieder. Wie aus den Abbildungen 3 und 4 deutlich wird, übt Adrenalin über den ganzen untersuchten Dosenbereich eine stärkere kontrahierende Wirkung als Noradrenalin aus.

2. Wirkung von Dihydroxypseudoephedrin und (+)-1-Dihydroxyphenyl-2-aminopropan (Isomeres zu Corbadrin)

Zunächst sollte die Wirkung von Dihydroxypseudoephedrin mit derjenigen von Dihydroxyephedrin sowie die Wirkung von Iso-Corbadrin mit derjenigen von Corbadrin jeweils an einem Präparat verglichen werden. Es zeigte sich aber bald, daß Dosen von 1; 2; 4; 8 und 16 μ g Dihydroxypseudoephedrin

und 0,4; 0,8; 1,6; 3,2 μg Iso-Corbadrin vollkommen unwirksam waren. Weder eine kontrahierende noch eine dilatierende Wirkung trat auf. Deshalb wurde beschlossen, die Wirkung von Dihydroxyephedrin und Corbadrin an ein und demselben Präparat zu prüfen.

3. Wirkung von Dihydroxyephedrin und (-)- α -Methylnoradrenalin (Corbadrin)

Die kontrahierende Wirkung von Dihydroxyephedrin und Corbadrin auf das Mesenterialgefäßpräparat ähnelte qualitativ der von Adrenalin und Noradrenalin, aber quantitativ wirkten beide Substanzen schwächer. Zunehmende Dosen von Dihydroxyephedrin (1; 2; 4; 8; 16 μg) und von Corbadrin (0,4; 0,8; 1,6; 3,2 μg) wurden jeweils hintereinander zunächst mit einem Zeitabstand von 2 und dann von 4 min. injiziert. Die dosisabhängige Wirkung des Anstieges des Perfusionsdruckes durch die beiden Substanzen ergibt sich aus Abb.6. Die Mittelwerte des Anstieges sind in Abb.4 dargestellt. Sie zeigen, daß die beiden Dosis-Wirkungskurven annähernd parallele zueinander laufen und lassen eine stärkere Wirkung von Corbadrin auf den Perfusionsdruck erkennen. Auf die pressorischen Amine Noradrenalin, Adrenalin, Dihydroxyephedrin und Corbadrin sprachen alle Präparate an, auch wenn die Präparation nicht so gut geglückt war, um einen sympathischen Reizerfolg zu beobachten.

D. WIRKUNG VON PHARMAKA AUF DEN SYMPATHISCHEN REIZERFOLG

1. Wirkung von Prostaglandin E_1

Nach Injektion von Prostaglandin an einem Präparat in Dosen von 2; 4; 10 und 20 μg änderte sich der Perfusionsdruck nicht. Die Dosen wurden jedesmal 45 - 30 sec. vor der sympathischen Reizung in den Gummischlauch injiziert. Ein Dosisabstand von 3 min. wurde eingehalten. Der Effekt der sympathischen Reizung mit 10 Hz wurde durch Prostaglandin ebenfalls nicht verändert. An demselben Präparat steigerte Cocain den sympathischen Reizeffekt. Dies zeigt, daß im Prinzip an diesem Präparat eine Verstärkung des sympathischen Reizerfolges auszulösen war.

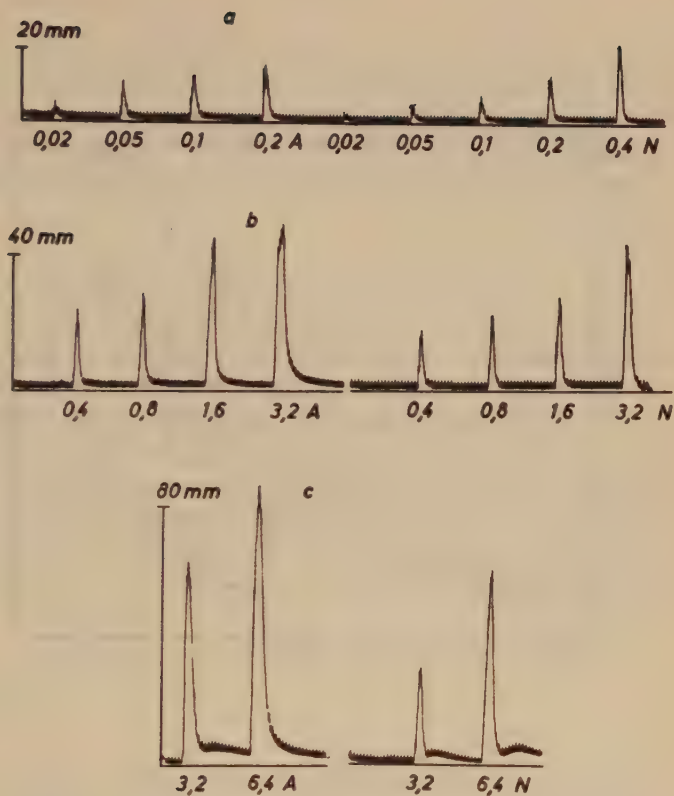


Abb. 3

Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf das Mesenterialgefäßpräparat.

Steigerungen des Perfusionsdruckes durch aufsteigende Dosen von Adrenalin (A) oder Noradrenalin (N) in μg . Zeitlicher Abstand der Effekte 4 min. Eichmarken für Anstieg des Perfusionsdruckes in mm Hg; a, b und c jeweils verschiedene Präparate.

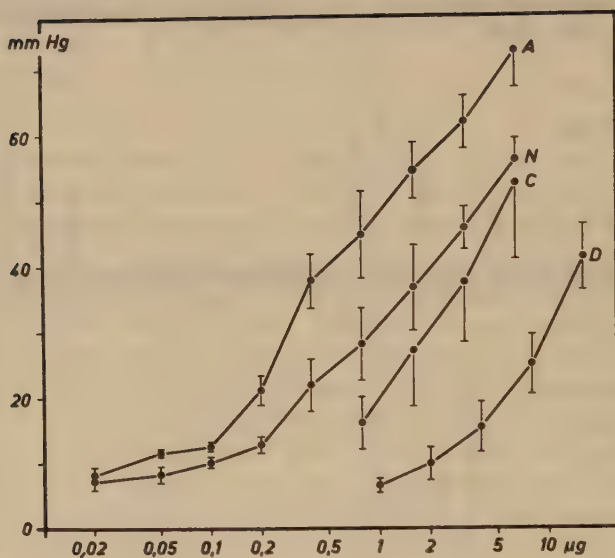


Abb. 4

Dosis-Wirkungskurven von Adrenalin (A), Noradrenalin (N), Corbadrin (C) und Dihydroxyephedrin (D) am Mesenterialgefäßpräparat.

Mittelwerte $\pm s_x$ für A und N aus je 5 - 8, für C und D aus je 6 Versuchen. Dosisabstand 4 min. Ordinate : Steigerung des Perfusionsdruckes in mm Hg. Abszisse : Dosen in μg in logarithmischer Auftragung.

2. Wirkung von Cocain

Cocain wurde in zwei Versuchen jeweils 30 sec. vor der sympathischen Reizung in die Kanüle injiziert. Der Perfusionsdruck änderte sich durch Cocain nicht, aber der Anstieg des Perfusionsdruckes bei sympathischer Reizung mit 10 Hz war verstärkt. Ein Beispiel dafür gibt Abb. 7a wieder. Die Wirkung von 3 μ g Cocain war größer und hielt länger an als die von 1,5 μ g Cocain.

3. Wirkung von Guanethidin und ST 155

Um die Wirkung von Guanethidin und ST 155, die den sympathischen Reizerfolg an anderen Versuchsobjekten hemmen, am Mesenterialgefäßpräparat prüfen zu können, mußten Präparate gewählt werden, bei denen der sympathische Effekt gut zu erzielen war. Guanethidin und ST 155, in Dosen von 2 μ g jeweils 30 sec. vor der sympathischen Reizung mit 10 oder 20 Hz in die Kanüle injiziert, änderten den Perfusionsdruck nicht. Bei sympathischer Reizung wurde dann ein kleinerer Anstieg des Perfusionsdruckes hervorgerufen als vor den Substanzen. Die Wirkung von Guanethidin war nicht ausspülbar. Abb. 7b gibt einen von den jeweils zwei durchgeführten Versuchen wieder.

DISKUSSION

Der Anstieg des Perfusionsdruckes des perfundierten Mesenterialgefäßpräparates der Ratte durch Reizung der sympathischen Fasern entlang der Arterie wird durch die Freisetzung des sympathischen Überträgerstoffes Noradrenalin hervorgerufen, welcher eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur bewirkt. Das Maximum der pressorischen Wirkung und damit der sympathischen Übertragung war in den vorliegenden Versuchen bei Reizung mit 40 Hz zu beobachten. In der einleitend erwähnten Arbeit von MCGREGOR wurde unter etwas anderen Reizbedingungen das Wirkungsoptimum bei 20 Hz gefunden. An einem isoliert perfundierten Mesenterialgefäßpräparat des Hundes stellten ROGERS, ATKINSON und LONG (1965) eine optimale Reizfrequenz von 40 Hz fest.

Die gefäßkontrahierende Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin, Carbadrin und Dihydroxyephedrin wurde auch an Präparaten beobachtet, bei denen ein sympathischer Reizerfolg offenbar durch fehlerhafte Präparation nicht auszulösen war. Wie aus anderen Versuchen bekannt ist (Übersicht bei TRENDE-

LENBURG 1963), wirken diese Amine als "direkte" Sympathomimetica, da sie direkt mit den Rezeptoren reagieren. In der vorliegenden Arbeit ergab sich, daß die Wirkung der genannten Amine dosisabhängig war und die Dosis-Wirkungskurven annähernd parallel zueinander liefen. Aus dem Abstand der Dosis-Wirkungskurven bei einer mittleren pressorischen Wirkung von 30 mm Hg ergaben sich äquieffektive Dosen von 0,3 µg Adrenalin, 1,0 µg Noradrenalin, 2,0 µg Corbadrin und 10 µg Dihydroxyephedrin. Dies entspricht einem Dosenverhältnis von 1 : 3,3 : 6,6 : 33. In den erwähnten Versuchen von ROGERS, ATKINSON und LONG war Adrenalin ebenfalls etwa 3 mal stärker wirksam als Noradrenalin; andere sympathomimetische Amine wurden von den Autoren nicht untersucht. Andere Verhältnisse der Wirksamkeit sympathomimetischer Amine ergaben sich in Arbeiten, in welchen nicht der pressorische Effekt, sondern die Kontraktion von Gefäßmuskulatur mit einem isotonischen Hebel gemessen wurde. Am isolierten Aortenstreifenpräparat des Kaninchens fanden PRUSS, MAENGWYN-DAVIES und WURZEL (1965) folgendes Verhältnis äquieffektiver Dosen von Adrenalin, Noradrenalin, Corbadrin und Dihydroxyephedrin: 1 : 0,8 : 3,0 : 113. BEVAN und OSHER (1965) untersuchten nur die drei erstgenannten Amine und stellten am Aortenstreifenpräparat des Kaninchens ein Dosenverhältnis von 1 : 1,3 : 5 fest; für das Mesenterialstreifen-Präparat des Kaninchens lautete das Verhältnis aber 1 : 1,3 : 1,5. Nach diesen Befunden sind an den Streifenpräparaten Noradrenalin und Adrenalin etwa gleichstark kontrahierend, aber an den perfundierten Präparaten ist Adrenalin stärker pressorisch als Noradrenalin. Corbadrin ist stets schwächer wirksam als Adrenalin oder Noradrenalin.

Ein Vergleich der Blutdruckwirkungen von Noradrenalin und Corbadrin am intakten Tier wurde in mehreren Arbeiten durchgeführt. An narkotisierten Kaninchen, Katzen und Hunden war Noradrenalin stets stärker pressorisch als Corbadrin (SCHAUMANN, 1931; AHLQUIST, 1948; DAY und RAND, 1964). Dagegen waren beide Amine gleichstark wirksam, wenn entweder Spinalkatzen (HAEFELY, HÜRLIMANN und THOENEN, 1966) oder despinalisierte Ratten (MAÎTRE und STAEHELIN, 1963; MUSCHOLL und MAÎTRE, 1963; LINDMAR und MUSCHOLL, 1965) zum Wirkungsvergleich benutzt wurden. Die im Vergleich zu Corbadrin stärkere pressorische Wirkung von Noradrenalin, die am isolierten Mesenterialgefäßpräparat gefunden wurde, entspricht somit den Verhältnissen, die am Blutdruck intakter Tiere vorliegen.

Prostaglandin wurde in der vorliegenden Arbeit auf Anregung von Dr. PICCINI (Mailand) untersucht, der am isolierten N.hypogastricus-Ductus deferens-Präparat des Meerschweinchens nach HUKOVIC (1961) eine Verstärkung des

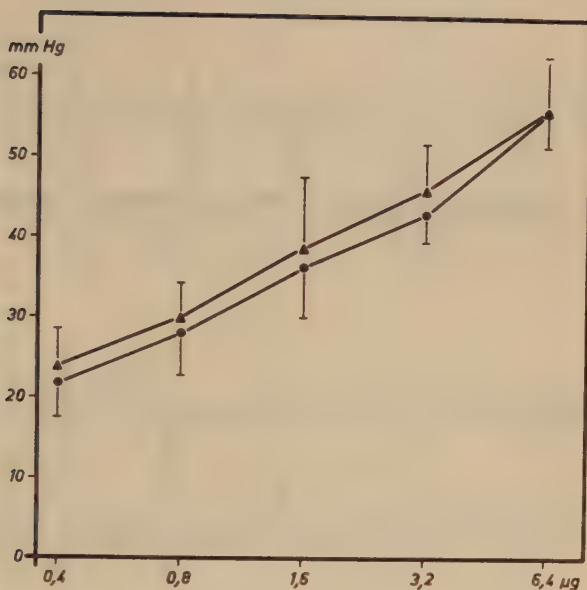


Abb. 5

Dosis-Wirkungskurve von Noradrenalin am Mesenterial-
gefäßpräparat bei unterschiedlichem Dosenabstand.

Ordinate und Abszisse s. Abb. 4. Mittelwerte $\pm s_{\bar{x}}$
aus jeweils 8 Versuchen. ▲ Dosisabstand 2 min,

● Dosisabstand 4 min.

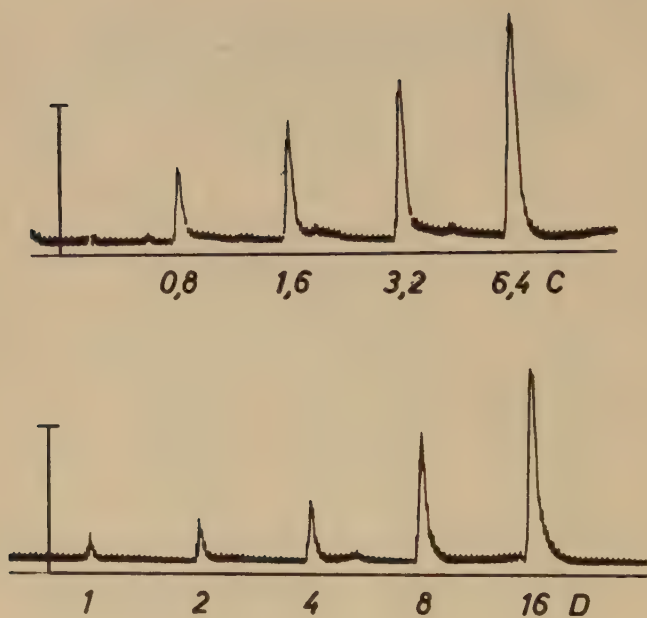


Abb. 6

Wirkung von Dihydroxyephedrin (D) und Corbadrin (C)
auf das Mesenterialgefäßpräparat.

Erklärung s. Legende zu Abb. 3. Eichmarke: 30 mm Hg.

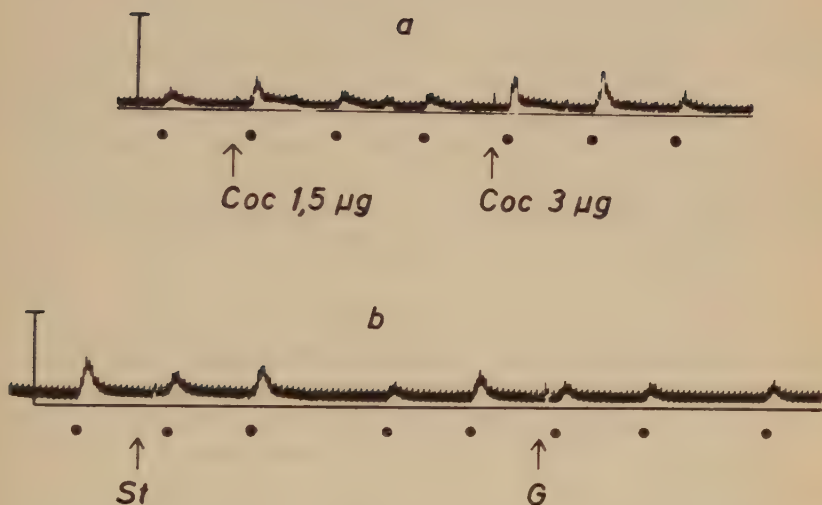


Abb. 7

Wirkung von Cocain, ST 155 und Guanethidin auf den sympathischen Reizerfolg am Mesenterialgefäßpräparat.

a) Jede sympathische Reizung von 15 sec Dauer mit 10 Hz durch einen Punkt gekennzeichnet. Cocain (Coc) in Dosen von 1,5 und 3 µg 30 sec vor der nächsten Reizung injiziert. Reizabstand 3 min. b) Reizung mit 20 Hz. ST 155 und Guanethidin (G) in Dosen von 2 µg verabreicht. Eichmarke: 20 mm Hg.

sympathischen Reizerfolges nach Prostaglandin E_1 beobachtet hatte (persönliche Mitteilung). Am Mesenterialgefäßpräparat der Ratte wurde aber eine solche Verstärkung nicht festgestellt. Eine Verstärkung des Reizerfolges nach Cocain war aber in den vorliegenden Versuchen durchaus nachzuweisen. Dies steht in Übereinstimmung mit Befunden an der Katzennickhaut (TRENDELENBURG, 1959), dem Vas deferens des Meerschweinchens (HUKOVIC, 1961) und dem isolierten Aortenstreifen des Kaninchens (PATERSON, 1965), an denen Cocain auch die Wirkung sympathischer Nervenreizung verstärkt. Die Ursache für diesen Effekt liegt wahrscheinlich darin, daß Cocain die Aufnahme von freigesetztem Noradrenalin in die Gewebsspeicher hemmt und dadurch seine Konzentration an den Rezeptoren erhöht (HUKOVIC und MUSCHOLL, 1962).

Das Versuchspräparat ST 155 (chemische Zusammensetzung s. Methodik) hemmte am Mesenterialgefäßpräparat die Wirkung sympathischer Nervenreizung in der gleichen Dosis wie der postganglionäre sympathische Hemmstoff Guanethidin; die Wirkung von ST 155 war aber im Gegensatz zu der von Guanethidin schnell auswaschbar. Guanethidin wurde als Kontrollsubstanz gewählt, da die Hemmung des sympathischen Reizerfolges am Mesenterialgefäßpräparat auch schon in der Arbeit von MCGREGOR (1964) beschrieben ist.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung sympathischer Nervenreizung und von Pharmaka auf das isolierte Mesenterialgefäßpräparat der Ratte nach MCGREGOR getestet.

Durch die elektrische Reizung (5 - 80 Hz) der postganglionären sympathischen Nervenfasern entlang der Arteria mesenterica cranialis wurde in ihrem Versorgungsbereich eine Gefäßkontraktion ausgelöst. Der Perfusionsdruck in dem an das Perfusionssystem angeschlossenen Manometer stieg mit zunehmender Reizfrequenz an und erreichte bei 40 Hz den Maximalwert. Der Reizerfolg bei 80 Hz war etwas geringer als der bei 40 Hz. Cocain in Dosen von 1,5 und 3 μ g steigerte den Erfolg sympathischer Nervenreizung (10 Hz). Guanethidin und ST 155 (2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid, Versuchspräparat der Fa. C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim) hemmten in Dosen von 2 μ g den Reizerfolg (10 oder 20 Hz). Prostaglandin E_1 (2; 5; 10 und 20 μ g)

hatte keinen Einfluß auf den Erfolg sympathischer Reizung (10 Hz).

Die vasokonstriktorische Wirkung von (-)-Adrenalin, (-)-Noradrenalin, (-)-Corbadrin und (+)-Dihydroxyephedrin am Mesenterialgefäßpräparat wurde in einem größeren Dosenbereich (0,02-16 µg) geprüft. Die Dosis-Wirkungskurven der Substanzen liefen annähernd parallel zueinander. Aus dem Abstand der Dosis-Wirkungskurven ergab sich für Steigerungen des Perfusionsdruckes um 30 mm Hg folgendes Verhältnis gleichwirksamer Dosen von Adrenalin, Noradrenalin, Corbadrin und Dihydroxyephedrin: 1 : 3,3 : 6,6 : 33. Dosen bis 16 µg Dihydroxypseudoephedrin und bis 3,2 µg des Diastereomeren von Corbadrin hatten keine Wirkung auf das Mesenterialgefäßpräparat.

In der Diskussion werden die Befunde mit denjenigen Ergebnissen anderer Autoren verglichen, die an anderen Versuchsobjekten beim Wirkungsvergleich der genannten Amine gewonnen wurden. Danach verhalten sich die pressorischen Effekte am Mesenterialgefäßapparat ähnlich wie an intakten, narkotisierten Tieren.

LITERATUR

AHLQUIST, R.P.:

A Study of the adrenotropic receptors.
Amer.J.Physiol. 153, 586-600 (1948)

BEVAN, J.A. and J.V.OSHER:

Relative sensitivity of some large blood vessels of the rabbit to sympatho-
mimetic amines.
J.Pharmacol.exper.Therap. 150, 370-374 (1965)

DAY, M.D. and M.J.RAND:

Some observations on the pharmacology of α -methyl dopa.
Brit.J.Pharmacol. 22, 72-86 (1964)

HAEFELY, W. A.HÜRLIMANN and H.THOENEN:

The effect of stimulation of sympathetic nerves in the cat treated with re-
serpine, α -methyl-dopa and α -methylmetatyrosine.
Brit.J.Pharmacol. 26, 172-185 (1966)

HUKOVIC, S.:

Responses of the isolated sympathetic nerve ductus deferens preparation of
the guinea pig.
Brit.J.Pharmacol. 16, 188-194 (1961)

HUKOVIC, S. und E.MUSCHOLL:

Die Noradrenalin-Abgabe aus dem isolierten Kaninchenherzen bei sym-
pathischer Nervenreizung und ihre pharmakologische Beeinflussung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 244, 81-96 (1962)

LINDMAR, R. und E.MUSCHOLL:

Die Aufnahme von α -Methylnoradrenalin in das isolierte Kaninchenherz
und seine Freisetzung durch Reserpin und Guanethidin in vivo.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 249, 529-548 (1965)

MAÎTRE, L. and M.STAEHELIN:

Effect of α -methyl-dopa on myocardial catechol-amines.
Experientia 19, 573-575 (1963)

McGREGOR, D.D.:

The effect of sympathetic nerve stimulation on vasoconstrictor responses
in perfused mesenteric blood vessels of the rat.
J.Physiol. (Lond.) 177, 21-30 (1965)

MUSCHOLL, E. and L. MAITRE:

Release by sympathetic stimulation of α -methyl-noradrenaline stored in the heart after administration of α -methyldopa.

Experientia 19, 658-659 (1963)

PATERSON, G.:

The response to transmural stimulation of isolated arterial strips and its modification by drugs.

J. Pharm. Pharmacol. 17, 341-349 (1965)

PRUSS, T. P., G. D. MANGWYN-DAVIES and M. WURZEL:

Comparison of effects of aromatic sympathomimetic amines on rabbit aortic strips and rabbit blood pressure.

J. Pharmacol. exper. Therap. 147, 76-85 (1965)

ROGERS, L. A., R. A. ATKINSON and J. P. LONG:

Responses of isolated perfused arteries to catecholamines and nerve stimulation.

Amer. J. Physiol. 209, 376-382 (1965)

SCHAUMANN, O.:

Über Oxy-Ephedrine.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 160, 127-176 (1931)

TRENDELENBURG, U.:

The supersensitivity caused by cocaine.

J. Pharmacol. exper. Therap. 125, 55-65 (1959)

TRENDELENBURG, U.:

Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines.

Pharmacol. Rev. 15, 225-276 (1963)

LEBENS LAUF

Ich, Abolghassem Hechmat-Dehkordie, wurde am 11. Dezember 1935 in Schahrekord als Sohn des Kunsthandwerkers Mohssen und seiner Frau Soltan, geboren.

Mit sieben Jahren kam ich auf die Schule Schapur in Schahrekord, dort blieb ich bis 1953 und ging anschließend in Teheran auf die Schule Darol-Fonun; hier machte ich 1954 meine Abschlußprüfung (Abitur) und versuchte auf die Universität in Teheran zu kommen. Ich erhielt jedoch die Immatrikulation nicht, sondern wurde als Lehrer in der Schule meiner Heimatstadt angestellt.

Im Sommer 1958 konnte ich mein Medizinstudium in Deutschland beginnen.

Ich habe mein ganzes Studium in Mainz absolviert und habe im September 1965 das Medizinische Staatsexamen in Mainz bestanden. Vom 2.11.1965 bis zum 31.3.1966 war ich als Medizinalassistent im Pharmakologischen Institut der Universität Mainz tätig und führte dort die Versuche zur Dissertation durch. Zur Fortsetzung der Medizinalassistentenzeit bin ich seit dem 1.4.1966 im Kreiskrankenhaus Rüdesheim beschäftigt gewesen und seit dem 1.7.1966 im St. Werner-Krankenhaus in Oberwesel tätig.

